

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



特 許 願
昭和58年11月15日

⑱ 日本国特許庁
公開特許公報

特許庁長官 殿

1 発明の名称 **ユウドウタイ セイキウ**
ピリジン誘導体の製法
2 発明者
オオサガヒサシロシケンゴウチノブ
大阪府大阪市東住吉区鶴里町10ノ02
前 田 豊 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541
オオサガヒサシロシケンゴウチノブ
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地
(192) 雄野製薬株式会社
代表者 吉 利 一 雄

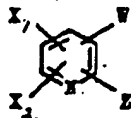
4 代理人 郵便番号 555
大阪府福島区箕原上3丁目4番地
雄野製薬株式会社特許部 (電話 06-438-5861)
弁理士 (6703) 岩 崎 光

5 添付書類の目録
⑴ 明 細 書 / 通
⑵ 委 任 状 / 通
⑶ 願 書 副 本 / 通

明 細 書

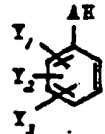
1 発明の名称
ピリジン誘導体の製法
2 特許請求の範囲

一般式



〔式中、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Yはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解によりCH₂COOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドを

一般式



〔式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y₁、Y₂、

⑩特開昭 50-77375
⑬公開日 昭50.(1975) 6.24
⑭特願昭 48-128453
⑮出願日 昭48.(1973) 11.15
審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44
7043 44

⑫日本分類

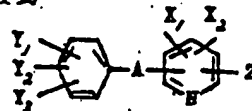
16 E431
30 B4

⑬Int.Cl?

C07D213/62
C07D213/89
C07D215/20
C07D215/361
A61K 31/44
A61K 31/47

およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシル基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



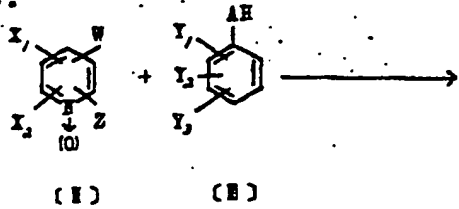
〔式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂、Y₃、AおよびZは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)、および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピリジン誘導体またはそのN-オキシドにフェニル化合物またはチオフエノール化合物を反応させてフェニルピリジン誘導体またはチオフエニルピリジン誘導体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



〔式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

またはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕は加水分解によりカルボキシメチル基または α -アルキルカルボキシメチル基となる基（例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど）を有しており、かつ同一または相異なる1~3個のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）で置換されているもよいし、さらにそのピリジン環はベンゼン環のような芳香環またはクロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合しているもよい。反応させるフェニル化合物〔III〕はアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

チルオキシなど）、アシルアミノ基（例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど）およびハロゲン（例えば、塩素、臭素など）から選ばれる同一または相異なる1~3個の置換基を有しているもよい。またそのベンゼン環に結合しているもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばシクロペンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシメチル基または α -アルキルカルボキシメチル基となる基を有しており、かつハロゲン（例えば、臭素、塩素など）で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕にフェニル化合物〔III〕、すなわちフェニル類またはチオフエノール類を反応させてフェニルピリジン誘導体もしくはチオフエニルピリジン誘導体ま

たはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法は塩基性物質（例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど）の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔II〕にフェニル化合物〔III〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒（例えば、ピリジン、シメチルホルムアミド、シメチルアセトアミド、シメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど）中、窒素ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェニル類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合は反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのγ-オキシド〔I〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてγ-オキシドを使用しながら、γ-オキシドを目的化合物としない場合には各工程の前段で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのγ-オキシドはさらに分離、精製または製剤化の

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのγ-オキシド〔I〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

エチル2-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート/0.7g、フェノール0.2g、炭酸カリウム粉末0.8g、および酸化第二銅1.3gをピリジン100mlに加え、油浴中155°Cで1.5時

間反応させる。冷却後、ハイフロスーパーセル/脱色炭を用いて濾過し、残渣をベンゼンで洗滌。洗液と濾液を合する。溶媒を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し溶媒を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン(1:1)~ベンゼン溶出部より油状のエチル2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5.3mlとエタノール5.3mlの混液に溶解し室温で3時間かき混ぜた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸で中和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸4.9gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp 2~3°Cを示す。

実施例2

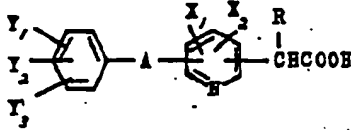
フェノール1.0gおよび無水ジメチルホルムアミド10mlの混液に氷冷下5.3%水酸化ナトリウム0.6gを加えかき混ぜる。水酸化ナトリウムが溶解後エチル2-(4-ニトロ-3-ピリジル)プロピオネートγ-オキシド2.4gを加え70~75°Cで1時間かき混ぜ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた後塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣0.2gをメタノールに溶解し、ラニーニツケル/メに2.5時間接触還元した後触媒を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチル2-(4-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かき混ぜた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸で中和し析出する結晶

を淨化する。エーテルより再結晶し、 $45 \sim 50^\circ\text{C}$ / 6°C の 2-(4-フェノキシ)-3-ピリソル)プロピオン酸を得る。

実施例 3-79

実施例ノと同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	A	X ₁	X ₂	R	R -CHCOOH の位置	mp(°C)
7	H	H	H	1-0	H	H	H	4	93-94d
8	4-CF ₃	H	H	3-0	H	H	H	4	152-153d
9	4-CF ₃	H	H	3-0	H	H	Me	4	119-120d
10	H	H	H	3-0	H	H	Me	4	98-99d
11	3-OH	H	H	3-0	H	H	H	4	123-124d
12	3-OH	H	H	3-0	H	H	H	4	135-134d
13	3-OH	H	H	3-0	H	H	Me	4	107.5-108.5d
14	3-CF ₃	H	H	3-0	H	H	Me	4	96-97d
15	4-OH	H	H	3-0	H	H	Me	3	110-111
16	H	H	H	3-0	H	H	Me	3	94-95
17	4-OH	H	H	6-0	H	H	Me	3	114-115
18	H	H	H	6-0	H	H	Me	3	On 135-136
19	4-CF ₃	H	H	6-0	H	H	Me	3	On 80-81d
20	4-OH	H	H	2-8	H	H	Me	4	44-45
21	4-OMe	H	H	3-0	H	H	Me	4	137-138d
22	4-OMe	H	H	3-0	H	H	Me	4	101-102d
23	H	H	H	6-8	H	H	Me	3	114.5-115
24	4-OMe	H	H	6-0	H	H	Me	3	98-99
25	H	H	H	2-8	H	H	Me	4	On 140-141
26	4-OMe	H	H	6-0	H	H	Me	3	On 155
27	4-OMe	H	H	3-0	H	H	Et	4	73-75
28	4-CF ₃	H	H	6-0	H	H	H	3	116-117
29	4-CF ₃	H	H	6-0	H	H	Me	3	104-107
30	4-CF ₃	H	H	3-0	H	H	Me	4	103-104d
31	4-COOH	H	H	6-0	H	H	Et	4	At 236
32	4-CF ₃	H	H	3-0	H	H	Me	4	156-156d
33	4-CF ₃	H	H	3-0	H	H	Me	4	On 157-157
34	4-CF ₃	H	H	6-8	H	H	Me	3	On 150
35	4-COOH	H	H	3-0	H	H	Me	4	160-161(初期)
36	4-OH	H	H	3-0	H	H	Me	4	150-150
37	4-OMe	H	H	3-0	H	H	Me	4	187-187
38	4-OMe	H	H	3-0	H	H	Me	4	On 131.5-131.5
39	4-OMe	H	H	6-0	H	H	Me	3	On 145
40	4-OH	H	H	6-0	H	H	Me	3	On 205

実測例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	X ₃	R -CHOH の位置	R P(°C)
34	4-Me	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 115~116A
37	4-Me ₂	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 122~125A
38	4-MeC	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 142~145A
39	Me ¹	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 136~137A
40	Me ²	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 206~208A
41	4-Et	H	H	2-0	H	H	H	3	Me 119~120
42	4-Et-ペンゾ	H	H	2-0	H	H	H	4	Me 128~129A
43	4-Pr	H	H	2-0	H	H	H	3	Me 120~121
44	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
45	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
46	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
47	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
48	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
49	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
50	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
51	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
52	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
53	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
54	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
55	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
56	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
57	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
58	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
59	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
60	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
61	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
62	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
63	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
64	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
65	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
66	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
67	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
68	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
69	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
70	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
71	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
72	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
73	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
74	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
75	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
76	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
77	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
78	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157
79	H	H	H	0-0	H	H	H	3	Me 155~157

実測例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	X ₃	R -CHOH の位置	R P(°C)
69	2,3-(CH ₃) ₂	H	H	4-0	H	H	H	3	Me 64~66A
70	3R-ペンゾ	H	H	4-0	H	H	H	3	Me 120.5~121.5
71	2,3-ペンゾ	H	H	6-0	H	H	H	3	Me 111~112
72	H	H	H	6-0	4-Me	4-Me	4-Me	3	Me 144~145
73	H	H	H	2-0	4,6-ペンゾ	4,6-ペンゾ	4,6-ペンゾ	4	Me 216~217
74	H	H	H	6-0	4,5-ペンゾ	4,5-ペンゾ	4,5-ペンゾ	3	Me 222~223
75	H	H	H	4-0	4,5-(CH ₃) ₂	4,5-(CH ₃) ₂	4,5-(CH ₃) ₂	3	Me 111~112
76	3e-(CH ₃) ₂	H	H	6-0	H	H	H	3	Me 211.5~212.5
77	3-Me, H	H	H	4-0	H	H	H	3	Me 41.5~42.5
78	H	H	H	4-0	4-Me	4-Me	4-Me	3	Me 64.5~65.5
79	H	H	H	4-0	H	H	H	3	Me 64.5~65.5

M' : 4-FHCOAN M : 4-FHCOAN

上記表中で用いられる番号は下記の意味を表わす。

- Me: メチル基
- Me₂: メチル基
- MeC: エチル基
- 100-Me: イソブチル基
- Ac: アセチル基
- An: アニリン基
- Oct: オクチル基
- Ad: 7-メチルノルボルネン骨格の分解点

(以下空白)

特開 昭50-77375(B)

▲前記以外の発明者

キウダレ ロバノガカアコウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55
ヒロセ カン
広瀬 勝己

なお、Y₁、Y₂およびY₃類の例はβ位とβ位ベンゼン環のβ位をクロム基が置換していることを表わし、同様にX₁およびX₂類ではピリジン環上の置換基を表わす。-A-類においては例えば2-0はピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

実施例80-82

接触還元工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、甲171~173℃。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、甲100~101℃(分解)。

2-(6-(4-クロムフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、甲186~187℃。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光雄

手続補正書
（審判手続に代る）

昭和48年2月11日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和48年特許願第125753号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体の炭化

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 和 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区洲上2丁目6番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎 光雄

委任状理由通知の日付 昭和 年 月 日(発給日)

5. 補正の対象

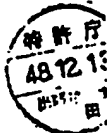
明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1)明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注：上記表中のカルシウム値は実施例22のもののが水和水物、実施例21が水和水物、実施例30および35が1水和水物、実施例59、66、69、73および78が1.5水和水物、実施例14、15、27、33、57および58が2水和水物であり、実施例32および34のものが4水和水物である。」

以 上



昭 55 6.14 発行

特許法第17条の2による補正の掲載

昭和 48 年特許願第 128453 号(特開昭
 50-77395号 昭和 50 年 6 月 24 日
 発行公開特許公報 50-774 号掲載)につ
 いては特許法第17条の2による補正があったので
 下記の通り掲載する。

Inventor	識別 記号	庁内整理番号
CO7D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
11 AB1K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

手続補正

(審査書に代えて)

昭和 55 年 3 月 12 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和 48 年特許願第 128453 号
 2. 発明の名称

ピリジン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区蓮峰町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区豊洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁護士(6703) 岩 崎 光 雄

± 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(元日)



5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2) 明細書 6 頁 7 行目の「ベンゼン環が環状として例えば」を「ベンゼン環が、また環状としては例えば」に訂正する。
- (3) 同書 15 頁下から 3 行目と 2 行目の間に下記の文を挿入する。

「実施例 83-89

実施例 1 と同様反応操作し、下記の化合物を得る。

2-[6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、mp 67~69℃

2-[6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、161~162℃

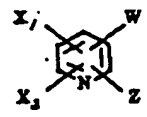
2-[6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、89~91℃

- 2-[6-(4-プロピルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、mp 15~25℃
- 2-[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、mp 12~13℃
- 2-[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸、mp 67~71℃
- 2-[6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、114~119℃(分解)

以上

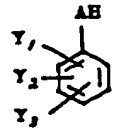
1
(87)

(別紙)
 2特許請求の範囲
 一般式



(式中、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する環環もしくは芳香環を、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を、Zは加水分解によりCH₂COOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキソドに

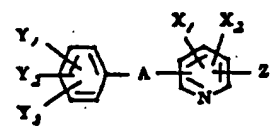
一般式



(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y₁、Y₂、およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して環環または芳香環を形成してもよい。)で示される化合物を反応させて

一般式



(式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂、Y₃、AおよびZは前記と同意義を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキソドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

(以上)